

# Hypertensieklachten en hun voorspellende waarde

A.L. Nguyen, B.M.R. Kramer, P.H. Wiersma & K.L. Deurloo

Pre-eclampsie is een multisysteemaandoening die zich kenmerkt door hypertensie en proteïnurie. Wereldwijd is 10-15% van de maternale sterfte direct geassocieerd met pre-eclampsie en eclampsie.<sup>1</sup> De pathofysiologie is onduidelijk, maar het lijkt evident dat een gestoorde ontwikkeling van de placenta ten grondslag ligt aan dit ziektebeeld. De enige curatieve behandeling is het beëindigen van de zwangerschap en het verwijderen van de placenta. In de literatuur is veel onderzoek verricht naar verschillende voorspellers van complicaties van pre-eclampsie met als doel patiënten met een verhoogde kans op progressie van de pre-eclampsie te identificeren om tijdig op adequate behandeling en intensievere controles over te kunnen gaan. Symptomen als hoofdpijn, visusstoornissen, bandpijn, braken, oedeem en tintelingen zijn een uiting van vasoconstrictie, trombocytenuitstrooming en een verhoogde capillaire permeabiliteit, die ontstaat als gevolg van endotheeldisfunctie. Hoewel deze symptomen bijna standaard worden uitgevraagd, is de literatuur echter niet eenduidig over de accuraatheid van deze symptomen als predictor van maternale complicaties bij pre-eclampsie. Het doel van deze PEO is om te beoordelen in hoeverre typische hypertensieve symptomen maternale complicaties bij pre-eclampsie kunnen voorspellen.

## Vraagstelling

Welk pre-eclampsie symptoom is de beste predictor voor het optreden van maternale complicaties bij zwangeren met pre-eclampsie?

**P** (patiënt): zwangeren met pre-eclampsie

**E** (exposure): pre-eclampsie symptomen (hoofdpijn, bandpijn, visusklachten, braken)

**O** (outcome): maternale complicaties van pre-eclampsie (eclampsie, HELPP, abruptio placentae)

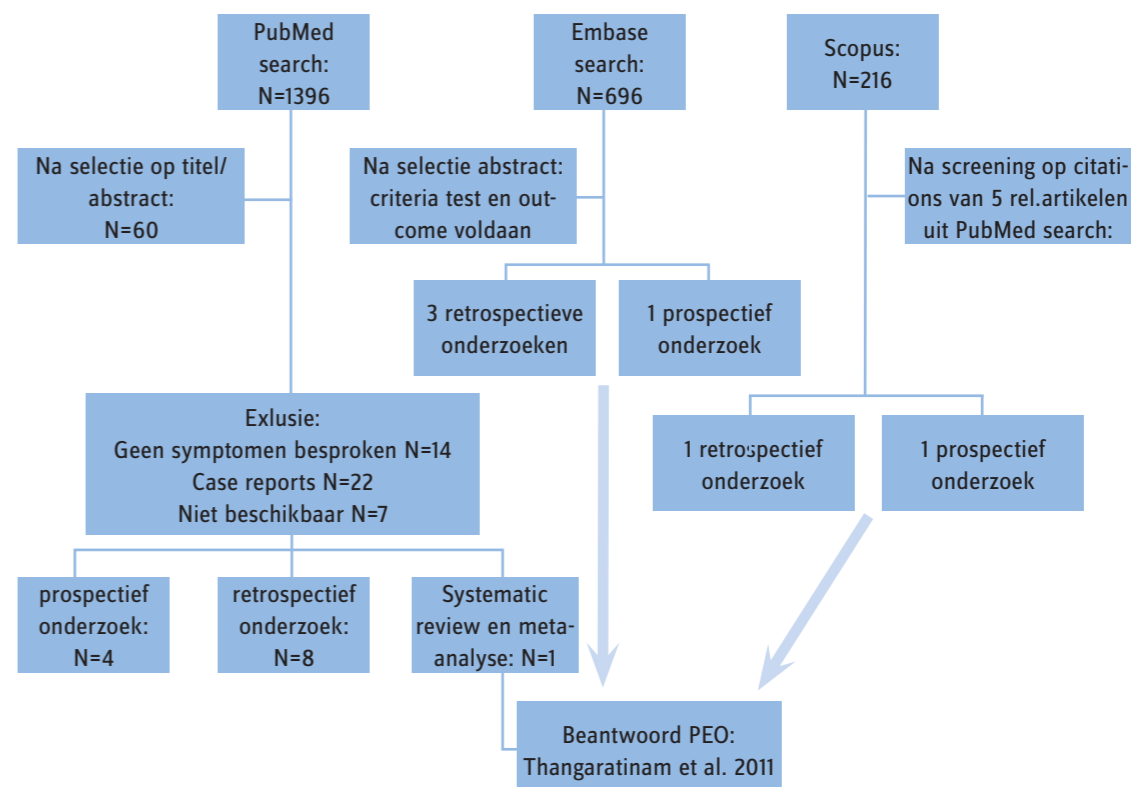
## Zoekstrategie

De gebruikte zoektermen in PubMed zijn (3 mei 2012):

("pre-eclampsia"[Mesh]) OR "pre-eclampsia"[tiab] OR "preeclampsia"[tiab] OR "(pre)eclampsia"[tiab] AND ("symptoms"[tiab] OR "headach\*" [tiab] OR "headache"[Mesh] OR "visual disturbances"[tiab] OR "vision disorders"[Mesh] OR "epigastric pain"[tiab] OR "abdominal pain"[Mesh] OR "vomit\*" [tiab] OR "vomiting"[Mesh] OR "naus\*" [tiab] OR "nausea"[Mesh] OR "edema"[tiab] OR "oedema"[tiab] OR "edema"[Mesh] OR "tingling"[tiab] OR "paresthesia"[tiab] OR "paresthesia"[Mesh]) AND ("HELLP"[tiab] OR "HELLP syndrome"[Mesh] OR "eclampsia"[tiab] OR "eclampsia"[Mesh] OR "outcome"[tiab] OR "outcomes"[tiab] OR "pregnancy outcome"[Mesh] OR "complications"[tiab] OR "pre-eclampsia/complications"[Mesh]).

Uitkomst van de PubMedsearch: 1396 artikelen. Deze search werd zonder beperkingen uitgevoerd. Er vond een handmatige screening plaats van deze artikelen waarbij werd geselecteerd op de vraagstelling van dit artikel en de bewijskracht van de studie. Na screening werden dertien artikelen relevant geacht, waaronder een systematische review en meta-analyse. Drie retrospectieve onderzoeken en een prospectief onderzoek die met de PubMedsearch zijn gevonden, zijn in de systematische review verwerkt. De search in Embase is uitgevoerd met behulp van equivalente zoektermen van de PubMedsearch. De search in Embase en Scopus leverden respectievelijk vier en twee additionele relevante artikelen op (zie flow chart 1). Tevens is er een search in Cochrane verricht, dit leverde geen relevante artikelen.

Een systematische review en meta-analyse van Thangaratinam et al.<sup>2</sup> kwam het meest overeen met de onderzoeksvraag van de PEO en had de hoogste bewijskracht. Dit artikel wordt daarom besproken.



Flow chart 1. Resultaten van literatuursearch

## Studieopzet

Het doel van de studie was het bepalen van de accuraatheid van maternale symptomen in het voorspellen van complicaties bij zwangeren met pre-eclampsie. Medline, Embase, Cochrane en Medion-databases werden doorzocht met MeSH-terminen, gerelateerde sleutelwoorden en woord varianten om alle relevante artikelen te vinden. Tevens werd er handmatig gezocht aan de hand van literatuurlijsten van primaire en review-artikelen. Deze search werd uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers. De studies werden geselecteerd op basis van populatie, testen, uitkomsten en studie-design. Als inclusiecriteria hanteerden de auteurs zwangeren met pre-eclampsie. De indextesten waren symptomen van hoofdpijn, bandpijn, visusstoornissen of braken. De uitkomstmaten waren adverse maternale uitkomsten zoals HELLP-syndroom, ernstige pre-eclampsie, eclampsie, abruptio placentae

en post partum complicaties. Er werden geen expliciete exclusie criteria aangegeven. Data van artikelen die dezelfde symptomen en uitkomsten onderzochten werden gepooled en de accuraatheid van de symptomen als predictor werd middels een bivariaat model uitgedrukt in sensitiviteit, specificiteit en area under the curve.

## Bevindingen

De systematische review en meta-analyse bestonden uit zes studies (vier retrospectieve en twee prospectieve onderzoeken) met een totaal van 2573 patiënten. In het algemeen bleken de symptomen een hogere specificiteit dan een sensitiviteit te hebben in het voorspellen of uitsluiten van maternale complicaties (zie tabel 1).

Hoofdpijn heeft vergeleken met de overige symptomen de hoogste sensitiviteit en is daarom de beste

Tabel 1. Gemiddelde sensitiviteit en specificiteit met 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) per klinisch symptoom als predictor van maternale complicaties bij vrouwen met pre-eclampsie

	Sensitiviteit (95% BI)	Specificiteit (95% BI)
Hoofdpijn	0,54 (0,27-0,79)	0,59 (0,38-0,76)
Bandpijn	0,34 (0,22-0,5)	0,83 (0,76-0,89)
Visusstoornissen	0,27 (0,07-0,65)	0,81 (0,71-0,88)
Braken	0,24 (0,21-0,27)	0,87 (0,85-0,89)

predictor van maternale complicaties bij zwangeren met pre-eclampsie. Uit resultaten van een van de primaire artikelen bleek hoofdpijn tevens de beste predictor voor progressie naar eclampsie (sensitiviteit 0,98 met 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,87-1,00, specificiteit 0,27 met 95%-BI 0,17-0,38). Naar aanleiding van de area under the curve voor ernstige maternale uitkomsten kan worden geconcludeerd dat bandpijn (0,70 (95%-BI 0,30-0,93 en visusstoornissen (0,74 (95%-BI 0,33-0,94)) onafhankelijke discriminerende factoren zijn vooral voor het uitsluiten van complicaties van pre-eclampsie.

### Conclusie van de auteurs

De aanwezigheid van hoofdpijn is de beste voorspeller van maternale complicaties bij zwangeren met een pre-eclampsie. De afwezigheid van visusstoornissen en bandpijn zijn meer geschikt voor het uitsluiten van maternale complicaties.

### Discussie

Het artikel is goed toepasbaar op de klinische vraag van de PEO. De patiënt en prognostische factor van de PEO en artikel komen overeen. De uitkomstmaat waarover wordt gerapporteerd, is van belang voor patiënten.

De zoekactie en selectieprocedure van de te includeren onderzoeken is adequaat uitgevoerd. Deze onderzoeken zijn aan een kwaliteitsbeoordeling onderworpen, waarbij de opzet van de studie, consecutive enrolment, adequate beschrijving van de populatie, test en uitkomsten, blinding en follow up werden beoordeeld. Data-extractie en datapresentatie zijn tevens adequaat. Er is adequaat omgegaan met de klinische heterogeniteit, de statistische heterogeniteit is echter niet getoetst. Statistische pooling is adequaat uitgevoerd.

Beperking van deze studie is dat er onvoldoende informatie beschikbaar is over de aard en ernst van de symptomen en over andere risicofactoren. Tevens is er geen informatie beschikbaar over het verstreken tijdsinterval tussen het optreden van de symptomen en het adverse event. Het is mogelijk dat er sprake is van recall bias doordat patiënten, die een eerste insult thuis hebben ervaren, de symptomen die vóór het insult optraden mogelijk niet kunnen reproduceren. De meta-analyse is uitgevoerd middels een bivariaat model, waarbij er geen rekening wordt gehouden met confounding factors waardoor er sprake kan zijn van het treatment paradox. De voorspellende waarde wordt immers beïnvloed door de aanwezigheid van andere risicofactoren en interventies. Ondanks dat er rekening is gehouden met de klinische heterogeniteit, door enkel studies te includeren die voldoen aan de inclusiecriteria, is de studiepopulatie niet homogeen.

Deze systematische review en meta-analyse zijn tot op heden het onderzoek met de grootste bewijskracht dat deze onderzoeksvraag beantwoordt.

Uit de bevindingen van Thangaratinam et al. is gebleken dat hoofdpijn de beste predictor is voor maternale complicaties bij zwangeren met pre-eclampsie. Gezien de mogelijkheid van het ontwikkelen van ernstige maternale complicaties, is het profylactisch toedienen van magnesiumsulfaat bij zwangeren met milde pre-eclampsie en hoofdpijnklachten te overwegen. Uit de Magpie trial in 2002 is immers gebleken dat zwangeren die magnesiumsulfaat kregen toegediend 58% kleinere kans hebben op progressie naar eclampsie (95%-BI 40-71).<sup>3</sup> Of het profylactisch toedienen van magnesiumsulfaat daadwerkelijk effectief is in het voorkomen van maternale complicaties, zal uit toekomstig onderzoek moeten blijken.

### Conclusie en aanbevelingen

Het is aannemelijk dat hoofdpijn de beste predictor is voor het optreden van maternale complicaties (vooral progressie naar eclampsie) bij zwangeren met pre-eclampsie, terwijl bandpijn en visusstoornissen nuttig zijn in het uitsluiten van de maternale complicaties. Dit is gebaseerd op graad-B-bewijs: een meta-analyse, bestaande uit cohort en case-control studies. Dit gegeven zou men in acht moeten nemen bij het inschatten van de ernst van de pre-eclampsie, zodat tijdig adequate behandeling kan worden ingezet om levensbedreigende complicaties te voorkomen. Profylactische toediening van magnesiumsulfaat in deze groep zwangeren is om deze reden te overwegen.

### Literatuur

1. Duley, L., *The global impact of pre-eclampsia and eclampsia*. Semin Perinatol. 2009;33:130-37.
2. Thangaratinam. S., I.D. Gallos, N. Meah, S. Usman, K.M.K. Ismail & K.S. Khan, *How accurate are maternal symptoms in predicting impending complications in women with pre-eclampsia?* A systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2011;90:564-73.
3. Altman, D., G. Carroli, L. Duley, et al., *Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate?* The Magpie trial: a randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2002;359:1877-90.

### Samenvatting

Pre-eclampsie en eclampsie zijn verantwoordelijk voor 10-15% van de maternale sterfte en zijn moeilijk te voorspellen. In deze PEO wordt onderzocht wat de accuraatheid is van hypertensieve symptomen als predictor van maternale complicaties bij pre-eclampsie en de mogelijke consequenties van dit gegeven voor de dagelijkse praktijk.

Een systematische review en meta-analyse van Thangaratinam et al. werd als meest relevante artikel beschouwd om deze onderzoeksvraag te beantwoorden. Dit artikel bestaat uit zes primaire artikelen met een totaal van 2573 patiënten. Hoofdpijn is de beste predictor voor progressie naar eclampsie (sensitiviteit 0,98 met 95%-BI 0,87-1,00) en maternale complicaties (sensitiviteit 0,54 met 95%-BI 0,27-0,79) bij zwangeren met pre-eclampsie. Terwijl bandpijn en visusstoornissen nuttig zijn in het uitsluiten van maternale complicaties van pre-eclampsie (specificiteit van 0,83 (95%-BI 0,76-0,89) en 0,81 (95%-BI 0,71-0,88) respectievelijk). Profylactische toediening van magnesiumsulfaat bij zwangeren met pre-eclampsie en hoofdpijnklachten is om deze reden te overwegen.

### Trefwoorden

Pre-eclampsie, symptomen, complicaties, predictor, uitkomsten

### Summary

Preeclampsia and eclampsia are responsible for 10-15% of maternal death and are difficult to predict before onset of symptoms. The purpose of this article is to determine the accuracy of symptoms in predicting maternal complications in women with preeclampsia and the possible consequences this will have for the clinical practice.

A systematic review and meta-analysis performed by Thangaratinam et al. appeared to be the most

suitable study to answer this research question. This study consisted of six primary studies, involving 2573 women. Results revealed that headache was the best predictor for eclampsia (sensitivity 0.98 with 95%-confidence interval (CI) 0.87-1.00) and overall adverse maternal outcomes in women with preeclampsia (sensitivity 0.54 with 95%-CI 0.27-0.79). Whilst, epigastric pain and visual disturbances were useful for excluding adverse events (specificity 0.83 (95%-CI 0.76-0.89) and 0.81 (95%-CI 0.71-0.88) respectively). Prophylactic administration of magnesium sulfate in women with preeclampsia and headache complaints should therefore be considered.

### Key words

Preeclampsia, symptoms, complications, predictor, outcomes

### Auteurs

A.L. Nguyen, co-assistent, afdeling Gynaecologie & Verloskunde, Diaconessenhuis, Utrecht  
 dr. ir. B.M.R. Kramer, informatiespecialist Geneeskunde, Universiteitsbibliotheek Utrecht  
 drs. P.H. Wiersma, vakspecialist Geneeskunde, Universiteitsbibliotheek Utrecht  
 dr. K.L. Deurloo, gynaecoloog, Diaconessenhuis, Utrecht

### Belangenverstrengeling of geldelijke bijdragen

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van belangenverstrengeling of geldelijke bijdragen.

### Correspondentieadres

Anh Ly Nguyen, Diaconessenhuis Utrecht  
 Afdeling Gynaecologie & Verloskunde  
 Postbus 80250  
 3508 TG Utrecht  
 e a.l.nguyen@students.uu.nl